



TITLE:

開心術における低体温の応用に関する研究：第1編 エタノールの低体温によって誘発される心室細動に対する阻止効果ならびにエタノール投与による超低体温循環停止の限界

AUTHOR(S):

藤井, 康宏

---

CITATION:

藤井, 康宏. 開心術における低体温の応用に関する研究：第1編 エタノールの低体温によって誘発される心室細動に対する阻止効果ならびにエタノール投与による超低体温循環停止の限界. 日本外科宝函 1972, 41(2): 143-148

ISSUE DATE:

1972-11-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/207949>

RIGHT:

## 開心術における低体温の応用に関する研究

第1編 エタノールの低体温によって誘発される心室細動に  
対する阻止効果ならびにエタノール投与による超低  
体温下循環停止の限界

山口大学医学部外科学教室第1講座

(主任：八牧力雄教授)

藤 井 康 宏

(原稿受付：昭和47年7月14日)

## Studies on Induced Hypothermia for Open Heart Surgery

### Part I Effect of Ethanol on Hypothermic Heart in the Dog

by

YASUHIRO FUJII

The 1st Surgical Division, Yamaguchi University School of Medicine

(Director · Prof. Dr. RIKIO YAMAKI)

1) The purpose of this paper is at first to re-examine the BIGELOW's results in which ethanol well protects the hypothermic heart from ventricular fibrillation and secondly to determine the safety periods of complete circulatory arrest during deep hypothermia induced with this agent.

2) Mongrel dogs weighing between 5 and 13 kg were anesthetized with pentobarbital sodium (40 mg/kg) intravenously and breathed with room air by positive-negative pressure respiration under intratracheal intubation. Throughout experiments mid-esophageal temperature, systemic arterial and central venous pressures were measured. The needle EKG leads were attached to the extremities and standard lead II was recorded.

The dogs were immersed in an ice-water bath after receiving 20 mg of heparin and infused with a solution containing 13.7 g of ethanol in 100 ml of 5 per cent glucose, drop by drop, through the cannulated femoral vein until body temperature fell to 20°C. They were classified into three groups according to the dose of ethanol, i. e., 1.5, 2.0, and 2.5 g/kg, respectively. Cooling was continued until ventricular fibrillation occurred and mid-esophageal temperature at which the ventricular arrhythmia began to take place was recorded. As a control, some other dogs were cooled in the same manner except for the infusion with ethanol free solution.

With continued temperature fall the electrocardiogram began to show the typical effects of cold with A-V dissociation, a slow ventricular beat, and long repolarization time. At last the heart went into ventricular fibrillation (Fig. 1), which began

to occur at the lowest temperature with a statistically significant difference when ethanol was given at the rate of 2.0 g/kg (Table 1).

Consequently, it is concluded that ethanol may fairly well protect the hypothermic heart from ventricular fibrillation in proper dosage.

3) The dogs were cooled with continued infusion of ethanol of 2.0 g/kg until mid-esophageal temperature fell to 20°C and subjected to complete circulatory arrest for 40, 50, and 60 minutes, respectively, produced by occlusion of both caval and azygos veins through the right thoracotomy. Then they were connected to extracorporeal circulation in a usual manner and rewarmed by hot water of 42°C or lower circulated through heat-exchanger until mid-esophageal temperature rose to 35°C or higher. Some other dogs were revived after they were perfused by pump-oxygenator with a sufficient flow for 60 minutes in the same hypothermic state instead of being subjected to complete circulatory arrest. The blood buffer base was determined on revival.

The longer the period of circulatory arrest, the lower the value of blood buffer base was observed (Fig. 2). In view of the changes of buffer base, moreover, there was little difference between the group subjected to the circulatory arrest for 40 minutes and that done to the perfusion for 60 minutes. Accordingly, circulatory arrest of 40 minutes or less is thought to be desirable even under deep hypothermia of 20°C or so.

## 緒 言

心臓外科における低体温の応用は Bigelow<sup>5)</sup> Lewis<sup>31)</sup>, Swan<sup>58)</sup>, 榊原<sup>53)</sup>等によって研究されて来たが、冷却の限界は30°C前後で、安全な血流遮断時間も8分が限度とされていた。この様に低体温法の進歩を阻んだ最大の原因は、28°C以下では心室細動発生の危険が増大することと、循環停止後の心蘇生が困難なことであった<sup>60)</sup>。しかるに岡村等は<sup>40), 41), 42)</sup>自律神経遮断剤の投与を行い、エーテル深麻酔下に表面冷却を行えば、20°Cに体温が下降しても心室細動が発生せず、1時間の循環停止も安全に行い得ることを立証した。

しかし、現在では、開心術の補助手段として人工心肺装置による体外循環法が主流となった餓があるが、重篤な心疾患を有する体重10kg未満の乳幼児に対しては、体外循環下の開心術は必ずしも安全ではないので屢々単純低体温下に開心術が行われている。

Bigelow<sup>32)</sup>等は実験的に、エーテル麻酔群と、Nembutal 静注後、笑気と酸素で麻酔を維持し、冷却中1価のアルコール溶液を点滴静注した群とを心室細動が発生する迄冷却し、両群を比較検討したところ、エタノールの投与はエーテル麻酔に略々匹敵する心室細動阻止効果のあることが判明した。

著者は上記の Bigelow の実験結果を再吟味すると

共に、臨床応用の立場から、低体温下循環停止の生体に及ぼす影響を知る目的で本研究を行った。

## I エタノールの低体温によって誘発される心室細動阻止効果

### 1) 実験方法

体重 5.0~13.0kg の雑犬を用い、Nembutal (sodium pentobarbital) 40 mg/kg を静注し、気管内挿管後、室内空気による陽陰圧人工呼吸を行った。次いで heparin 20mg を静注し、一侧の大腿動・静脈より、それぞれ大動脈および右房に細いビニール管を挿入し、これらにより動脈圧ならびに中心静脈圧測定と補液を行った。

先づ、冷却時におけるエタノールの効果を検討するため、犬を3群(各群6頭宛)に分ち、氷水による浸漬冷却を行った。この際、中部食道温が20°Cに下降する迄、Bigelow<sup>32)</sup>等に従い5%糖液 100ml 中にエタノール 13.7g を含有する様に調製したものを体重 1kg あたりそれぞれ 1.5g, 2.0g, 2.5g の割に略々均等な速度で点滴静注し、以後は心室細動を来すまで冷却を続行した。対照として6頭の犬を用い、食道温が20°Cに下降するまで、5%糖液のみを点滴静注し、上記の3群と比較した。エタノールの影響のみを知るため、昇圧剤、強心剤、tranquilizer, 自律神経遮断剤

等は全く使用しなかった。体温は経鼻的に中部食道迄サミスターを挿入し、電気温度計で測定し、動脈圧は水銀マンメーター、中心静脈圧は右房の高さを0点とし、水柱圧で測定した。実験中は連続的に心電図(第Ⅱ肢誘導)を記録した。

## 2) 実験成績

### i) 心室細動発生温度

エタノール投与群と対照群について、心室細動発生体温を比較するに、エタノール 2.0g/kg 投与群が $14.6 \pm 1.1^{\circ}\text{C}$ と最も低く、次いで 1.5g/kg 投与群  $15.3 \pm 2.3^{\circ}\text{C}$ 、対照群  $17.4 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ 、2.5g/kg 投与群  $18.1 \pm 3.5^{\circ}\text{C}$ の順となった。対照群とエタノール 2.0g/kg 投与群では平均  $2.8^{\circ}\text{C}$ の温度差を示し、統計学的に有意の差異( $P < 0.05$ )を認めた (Table. 1)。

**Table 1.** Relation of ethanol dosis(gm/kg) to esophageal temperature ( $^{\circ}\text{C}$ ) at which ventricular fibrillation occurred

Group	Control	Ethanol, gm/kg		
		1.5	2.0	2.5
Esophageal Temperature, $^{\circ}\text{C}$	16.5	14.5	15.8	14.9
	20.5	17.1	12.8	24.0
	14.3	12.2	13.9	16.3
	16.0	16.5	14.1	21.0
	18.2	18.7	15.0	15.0
	18.4	13.3	16.1	16.9
Mean	17.4 $\pm 2.0$	15.3 $\pm 2.3$	14.6 $\pm 1.1$	18.1 $\pm 3.5$

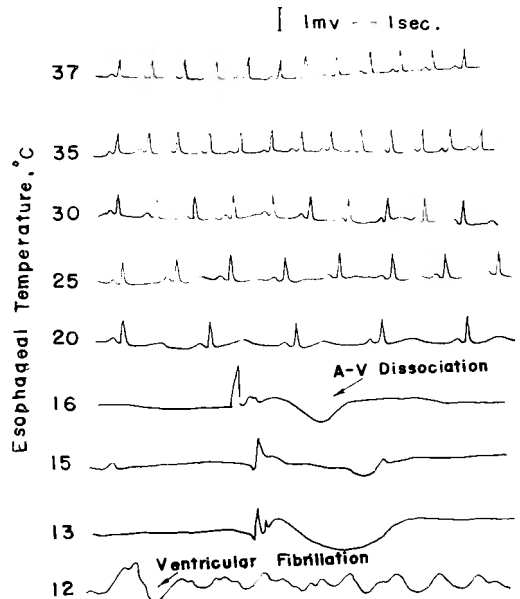
### ii) 冷却に伴う心電図の変化

冷却に従い、心拍は次第に緩徐となるが、 $20 \sim 16^{\circ}\text{C}$ の間で大多数が房室解離を示してから心室細動に移行した (Fig. 1)。

房室解離を来した体温を比較するに、エタノール 2.0g/kg 投与群が平均  $17.1 \pm 1.5^{\circ}\text{C}$ と最も低く、次いで 1.5g/kg 投与群  $17.7 \pm 1.4^{\circ}\text{C}$ 、2.5g/kg 投与群  $19.4 \pm 1.9^{\circ}\text{C}$ 、対照群  $19.9 \pm 2.4^{\circ}\text{C}$ の順となった。対照群と 2.0g/kg 投与群の間には平均  $2.9^{\circ}\text{C}$ の差が認められたが、統計学的に有意義ではなかった (Table. 2)。但し、対照群、エタノール 1.5g/kg 注入群、同 2.5g/kg 注入群の各2例は冷却の進行とともに房室解離を来することなく、心室細動に移行したが、これらの場合はこの時の体温を房室解離発生の体温と見做した。この他

Dog #12

Changes of Electrocardiography (Lead II) during Cooling



**Fig. 1.** This is representative experiment showing changes of electrocardiography (Lead II) during cooling.

**Table 2.** Relation of ethanol dosis(gm/kg) to esophageal temperature ( $^{\circ}\text{C}$ ) at which A-V dissociation occurred

Group	Control	Ethanol, gm/kg		
		1.5	2.0	2.5
Esophageal Temperature, $^{\circ}\text{C}$	18.9	16.5*	15.8	21.0
	19.0	18.7*	15.5	16.3*
	25.0	15.6	16.1	21.5
	20.7*	20.0	16.0	18.0
	18.5	19.5	20.0	21.0*
	18.4*	16.0	16.2	18.5
Mean	19.9 $\pm 2.4$	17.7 $\pm 1.4$	17.1 $\pm 1.5$	19.4 $\pm 1.9$

In the dogs marked with asterisks, cardiac arrest was induced without foregoing A-V dissociation, when it was considered that the dissociation occurred,

QRS-complex, T波の変化(逆転または平低化)についても比較検討したが各群の間に差異は認められなかった。

### 小 括

冷却と共に心拍動は緩徐となり、大多数は心室細動に移行するのであるが、エタノール 2.0g/kg を投与すると、最も低い体温迄心拍を維持することが出来、次いで 1.5g/kg 投与群、対照群の順となり、2.5g/kg 投与群では、心室細動が最も高い体温で発生し、この時の体温のばらつきも大きかった。従って、低体温に伴う心室細動防止にはエタノール 2.0g/kg を静注するのが最も有効であると言える。

## Ⅱ 低体温下循環停止と血液 buffer base との関係

### 1) 実験方法

既述の如くエタノール 2.0g/kg の投与が低体温によって誘発される心室細動阻止に最も有効であることが判明したので、本法による表面冷却下に循環停止実験を行った。即ち、冷却は中部食道温 $23^{\circ}\text{C}$ で中止したが、その後体温は更に下降し $18\sim 20^{\circ}\text{C}$ に達した。

右第4肋間で開胸し、横隔膜神経の前方で、これに沿い心臓を縦切開した後、上、下大静脈ならびに奇静脈をテープで緊縛遮断し、所定の時間放置した。然る後、血行遮断を解除し、心臓マッサージを行いつつ、 $40^{\circ}\text{C}$ の生理的食塩水を胸腔内に灌流して加温し、蘇生を試みたが成功しなかった。そこで蘇生時のみ熱交換器を内臓した小型人工心肺装置を用いて灌流加温を行った。人工心肺装置は1基の sigma motor pump と気泡型人工肺よりなり、動脈側回路に Brown-Harrison 型熱交換器を挿入した。人工心肺の充填には実験の2時間前に採取した同種血と、その20%の乳酸化リンゲル液を用い、合計約 1,000 ml を要したが、重曹、THAM、その他の薬剤の使用は避けた。蘇生に際しては、上述の如く人工心肺を用い、上、下大静脈に挿管し、落差吸引により脱血し、大腿動脈より送血した。

流量は平均 50 ml/kg/min であった。熱交換器には $40\sim 42^{\circ}\text{C}$ の温水を灌流し、食道温が $35^{\circ}\text{C}$ 以上となり、血圧が安定し、活発な自発呼吸が出現するのを待って、人工心肺を停止した。人工肺へは 3l/min の割合に純酸素を吹送した。

犬は3群(各群5頭宛)に分ち、既に述べた方法で、それぞれ40分、50分、60分間循環停止を行ったが、他の2頭では所期の低体温達成後循環停止を行わず、60分間の完全体外循環(流量は平均 41ml/kg/min)を行った後、既述の方法で加温蘇生せしめた。

実験中、動・静脈圧、心電図(第2肢誘導)を連続的に記録すると共に、冷却前、冷却終了時、加温蘇生時に動脈血を嫌氣的に採取し、 $\text{CO}_2$ 含有量、ヘマトクリット値、pH を測定し、これらの値より Singer and Hastings<sup>55)</sup> の nomogram を用いて血液の buffer base を求めた。 $\text{CO}_2$ 含有量(vol%)は Van Slyke and Neille<sup>66)</sup> 法、ヘマトクリット値(%)は毛細管ヘマトクリット計(Adams Readacrit micro-hematocrit centrifuge)、pH値は電磁pH計(堀場製作所、F-5型)を用いて測定した。動脈血のpHは採血時の食道温において測定し、この値より Rosenthal<sup>50)</sup> の換算式で $37^{\circ}\text{C}$ のそれに換算した。 $\text{CO}_2$ 含有量は Vol%に 0.45 を乗ずることにより、mM/L とした。

### 2) 実験成績

循環停止を行った3群の血液 buffer base を比較するに、加温蘇生時では、60分間循環停止群は $28.4 \pm 3.58 \text{ mEq/L}$ (5頭平均、以下同じ)、50分間停止群は $29.1 \pm 1.99 \text{ mEq/L}$ 、40分間停止群は $32.5 \pm 3.43 \text{ mEq/L}$ であった(Fig. 2)。冷却終了時と加温蘇生時の血液

Blood buffer base soon after resuscitation

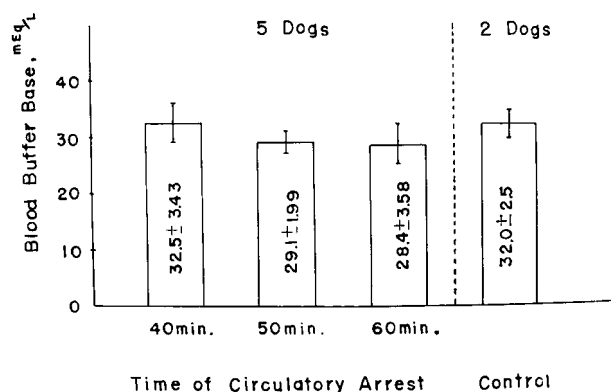


Fig. 2. This graph shows the alteration in mEq/L of the blood buffer base immediately after revival following circulatory arrest for 40, 50 and 60 minutes, respectively, during deep hypothermia. In a control group resuscitation was performed following total perfusion for 60 minutes under the same condition instead of circulatory arrest.

buffer base の差は60分間停止群が 9.1 mEq/L, 50分間停止群は 8.9mEq/L, 40分間停止群は 6.1mEq/L と、循環停止時間が延長するに従い大きくなった。

犬2頭を用い、低体温下循環停止を行わないで、60分間の完全体外循環（流量平均 41 ml/kg/min）を行い、しかる後加温蘇生せしめた。

その時の血液 buffer base は1例では 34.5mEq/L, 他の1例では 29.5 mEq/L で、平均 32mEq/L であった。これは40分間循環停止の場合に略々等しく、また冷却終了時と加温蘇生時の差は 3.8mEq/L となり、40分間停止の時よりさらに小さく、これは統計学的にも有意 ( $P<0.01$ ) であった。

#### 小 括

犬を用い、エタノール 2.0g/kg の点滴静注で心室細動発生を予防しつつ、表面冷却を行い、中部食道温 20℃前後で所定の時間循環停止を行い、その後人工心肺による灌流加温によって蘇生せしめ、その時の血液 buffer base を測定した。

循環停止時間が40分、50分、60分と延長するにつれて血液 buffer base は減少するが、40分間循環停止をした場合の血液 buffer base は同様な低体温の状態で、循環停止は行わないで60分間の完全体外循環を行った後、加温蘇生せしめた時のものに略々等しかった。従ってこの点よりみれば20℃前後の超低体温下といえども、40分またはそれ以下の循環停止を行うことが望ましい。

#### 考 按

低体温による心室細動発生の原因として、i) 呼吸障害、酸塩基平衡の異常、または電解質の変動に基因する心筋被刺激性の<sup>1), 45), 59)</sup> 増大、ii) 冷却に伴う房室間刺激伝導時間と心筋不応期との不均衡に原因する異常刺激に対する心筋の反応 (circus movement theory)<sup>12)</sup>、iii) 異所性刺激の頻発 (ectopic focus theory)<sup>49)</sup> 等が挙げられているが、最近では後の2説が有力となった。即ち、Covino<sup>9)</sup> によれば、体温が 25℃以下に下降すると房室伝導時間は次第に延長するが、不応期は左程延長せず、この際 catecholamine を投与することにより、伝導時間の延長を防止し、心室細動の発生を予防することが可能であると述べているが、Mouritzen<sup>34)</sup> 等は20℃迄は伝導時間と不応期との間に不均衡を認めず、Angelakos<sup>2)</sup> 等は伝導時間よりも不応期の延長の方が著しいことより、心室細動の原因を異常性刺激の頻発に求めている。

臨床では低体温導入時、好んでエーテル麻酔が行われているが、エーテルは他の薬剤に比し、毒性が少く、安全域が広いため充分な麻酔深度を得ることが出来るとともに、血中 catecholamine の上昇を来すため、心機能の維持に好適と思われる。

一方、Bigelow<sup>32)</sup> 等は1価のアルコール、特にエタノールを投与して表面冷却を行うと、心室細動防止上、エーテルの代用となり得ることを主張したが、このことはアルコール投与により血糖および血中エピネフリンならびにノルエピネフリンが増加すると云う Klingman<sup>26)</sup> の報告や、充分な呼吸管理を行う限り、アルコールを投与しても心機能が障害されないと云う Webb<sup>67)</sup> 等および Haggard<sup>17)</sup> 等の実験成績からも肯定出来る。

Nembutal 麻酔下にエタノールを点滴静注した著者の実験では、心室細動防止の点で、2.0g/kg の割合に投与すると最も有効であったが、2.5g/kg では逆効果を来した。

次に問題となることは、何度の体温でどれ程の時間安全に完全循環停止が出来るかと云うことである。Bigelow<sup>6)</sup> 等によれば表面冷却時の酸素消費量は、体温 34℃では常温の75%、28℃で56%、25℃で39%、20℃では18%と、冷却と共に略々直線状に低下する。岡村<sup>40)</sup> 等は循環状態、組織呼吸、病理組織学的検索より総括的に、25℃で30分、20℃で60分、15℃では120分の循環停止が可能であると述べている。しかし、表面冷却では冷却の程度に自から限度があり、Blair<sup>8)</sup>、船木<sup>11)</sup> は低体温時の循環動態より、その限界を25~23℃としている。

一方体外循環を併用した灌流冷却では、酸素消費量は30℃で常温の60%、20℃で36%、10℃で16%と減少するが<sup>4)</sup>、完全循環停止の安全限界は、10℃で30~60分、7.)<sup>29), 37)</sup> 2~4℃で60~90分<sup>51)</sup> とされ、表面冷却の場合とは大きな差異がみられる。灌流冷却では心機能の有無に拘らず所期の体温下降まで血流を保持出来るが、体内に温度勾配を生ずるため、Belsey<sup>3)</sup> 等は冷却を可及的ゆっくり行うと共に、 $P_{CO_2}$  を常に40mmHg以上に保つことにより脳ならびに末梢循環を良好に維持すれば、食道温10℃で2時間の循環停止も可能であると述べている。

著者は犬を用い、エタノール 2.0g/kg を点滴静注して表面冷却を行い、食道温20℃前後で40~60分の完全循環停止後、体外循環により加温蘇生せしめる実験を行った。これによれば血液 buffer base の変動より

みて、完全循環停止は40分またはそれ以下が望ましく、このことは Bigelow<sup>6)</sup>, Bernhard<sup>4)</sup> 等の低体温における酸素消費量の減少の結果とは一見矛盾するようであるが冷却中は過換気となり、呼吸性アルカローシスが酸素-ヘモグロビン解離曲線を左方へ偏位させ、組織の酸素摂取率が減少するため、実際の酸素需要量と消費量との間にギャップが生じるためと思われる。

教室の研究によれば<sup>21), 24), 36), 47), 62), 69)</sup>, 脳温, 食道温, 直腸温のすべてが $10^{\circ}\text{C}$ 以下になる迄灌流冷却を行った犬, および Andjus の方法で表面冷却を行い, 直腸温 $2\sim 3^{\circ}\text{C}$ まで冷却した小動物(ラッテ, ハムスター)のいずれにおいても生存率, 血液 buffer base の変動, 組織呼吸, 病理組織学的所見よりみて, 完全循環停止の安全限界は60分であった。従って, 開心術に際し, 低体温のみを応用することは必ずしも有利ではなく, 比較的長時間を要する手術の場合には人工心肺の併用が必要と思われる。

### 総括ならびに結語

#### 1) 犬を用い低体温における心室細動を防止する目

的で, 表面冷却時エタノールをそれぞれ  $1.5\text{g/kg}$ ,  $2.0\text{g/kg}$ ,  $2.5\text{g/kg}$  の割合に静注し, しからざるものと比較検討した。

心室細動発現時の体温は, エタノール  $2.0\text{g/kg}$  投与群が  $14.6\pm 1.1^{\circ}\text{C}$  と最も低く, 次いで  $1.5\text{g/kg}$  投与群 ( $15.3\pm 2.3^{\circ}\text{C}$ ), 対照群 ( $17.4\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ ),  $2.5\text{g/kg}$  投与群 ( $18.1\pm 3.5^{\circ}\text{C}$ ) の順であった。

2) エタノール  $2.0\text{g/kg}$  を投与しつつ, 食道温が  $20^{\circ}\text{C}$  に下降する迄表面冷却を行い, それぞれ40分, 50分, 60分間の完全循環停止を行った後, 人工心肺による灌流加温で蘇生せしめた。別に対照犬を同様な低体温下で循環停止を行わないで, 60分間略々  $40\text{ml/kg/min}$  の流量で完全体外循環を行った後加温蘇生せしめた。各群の冷却前, 冷却終了時, 加温蘇生時における血液 buffer base の変動を検索したところ, 蘇生時の血液 buffer base は40分間循環停止群と対照群が略々相等しく, 他の2群はこれよりも著明に減少していた。従って, 体温 $20^{\circ}\text{C}$ 前後の超低体温下においても循環停止を行う場合, 40分またはそれ以下が望ましい。

(参考文献は第2編の末尾に一括して付した。)